Zur Frage der Dialysierbarkeit von Antibiotika, speziell von 6-Deoxytetracyclin (Minocyclin)

Rolf Felkel

1972

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546014_0009

DISSERTATIONS – und FOTODRUCK FRANK oHG
8000 München 2 · Gabelsbergerstr. 15 · Tel.: 2 80 90 90

Aus der
I. Medizinischen Klinik der Universität München
(Direktor: Professor Dr. H. Schwiegk)

ZUR FRAGE DER DIALYSIERBARKEIT VON ANTIBIOTIKA, SPEZIELL VON 6-DEOXYTETRACYCLIN (MINOCYCLIN).

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der Zahnheilkunde
verfaßt und einer
Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Rolf Felkel
aus München

München 1972

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. W. Lang
2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. H. Schwiegk

Dekan: Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 31.7.1972

Meiner Mutter in Dankbarkeit gewidmet

An dieser Stelle sei Herrn Professor Dr. W. Lang für die Überlassung des Themas und die stets freundliche Beratung bei der Durchführung der Arbeit, sowie Frau Hoffmann für die wertvolle Unterstützung in labortechnischer Hinsicht gedankt.

A) Medikation der Antibiotika bei eingeschränkter Nierenfunktion.
Fragen zur Dialyse.
Kumulation der einzelnen Antibiotika bei Niereninsuffizienz.
Spezielle Frage: Dialysierbarkeit der Substanz.

Penicilline
Streptomycin
Chloramphenicol
Tetracycline

B) Charakterisierung von Minocyclin.

Chemie
Antibakterielle Wirkung
Bisherige Beobachtungen bei Tierversuchen

C) Methode der Serumspiegelbestimmung.

D) Hämo- und Peritonealdialyse.
Blutspiegeluntersuchungen von Minocyclin bei:
Hämodialyse
- Angaben über die Patienten
- Dosierung
- Serumspiegel
- Verträglichkeit

Peritonealdialyse
- Angaben über die Patienten
- Dosierung
- Serumspiegel
- Verträglichkeit

E) Diskussion

F) Zusammenfassung

G) Literaturangaben

H) Diagramme

A) Medikation der Antibiotika bei eingeschränkter Nierenfunktion. Fragen zur Dialyse.

Körperfremde Substanzen, die während der Dialyse die Membranen passieren, können eingeteilt werden in Stoffe, bei denen der Durchtritt erwünscht ist, wie z. B. Gifte und in Überdosierung zugeführte Medikamente, und in solche, bei denen der Durchtritt nicht erwünscht ist, wie z.B. bei Medikamenten durch die ein therapeutischer Serumspiegel erhalten bleiben soll. Dies ist z.B. der Fall bei den Antibiotika. Ein eventuell durch die Dialyse bewirkter Konzentrationsabfall muß durch entsprechende Dosierung abgefangen werden.
Eine Anwendungsmöglichkeit der therapeutischen Dialyse zur erwünschten Ausscheidung körperfremder Substanzen ist die von GALLETTI u. Mitarbeitern angegebene isolierte Perfusion eines Tumorgebietes. In die zu einem Tumor führende Arterie werden Cytostatika infundiert und das Blut aus der entsprechenden Vene wird vor dem Rückfluß in den allgemeinen Kreislauf dialysiert. Durch diese Methode kann ein Tumor isoliert mit hohen Cytostatikadosen behandelt werden ohne gesunde Organe zu schädigen.
Zu den Substanzen, deren Durchtritt durch die Membranen unerwünschte Nebenwirkungen für die therapeutische Dialyse zur Folge haben, gehören Medikamente, deren Serumkonzentration während der Dialyse konstant bleiben sollte, oder die zur lokalen Anwendung der Peritoneallösung beigegeben werden und deren Passage durch das Peritonaeum toxische Serumkonzentrationen hervorrufen kann, sowie Toxine der sich in der glucosehaltigen Dialysierlösung reichlich vermehrenden Bakterien.
Von großer Bedeutung für die Praxis ist die Kenntnis der Diffusion von Heparin, Protaminverbindungen, Herzglukosiden und antibakteriellen Mitteln.
Die Durchgängigkeit der Substanzen durch die Cellophanmembran wiederum ist abhängig:
1. Vom Grad der Eiweißbindung.
2. Von der Molekülgröße.
3. Von der Molekülform.

Für die Durchgängigkeit durch das Peritonaeum sind außerdem von Bedeutung die Polaritaet bzw. die Ladung, sowie die Fettlöslichkeit.
Bisher wurden nur einzelne Medikamente auf ihre Dialysierbarkeit untersucht. Eine systematische Erforschung dieser Probleme wurde noch nicht durchgeführt. Die Wertung der Dialysierbarkeit der einzelnen Medikamente beschränkt sich daher auf grobe Angaben. Tabelle 1 entstand in Anlehnung an P. DITTRICH (Hämodialyse und Peritonealdialyse) und MAHER u. SCHREINER und gibt einen Überblick über die bisher dialysierten Antibiotika.
Die Tabelle enthält außerdem Angaben über die Halbwertszeiten der entsprechenden Antibiotika sowohl beim Gesunden als auch bei Niereninsuffizienz sowie über die Ausscheidung durch Hämo- und Peritonealdialyse.

Tab. 1

Antibiotikum	Halbwertszeit bei Gesunden	Halbwertszeit bei Niereninsuffizienz	Ausscheidung durch Hämodialyse	Durchtritt Blut-Peritonealhöhle
Penicillin	0,56 h	7,2-10,5 h	gut	gut
Methicillin	0,5 h	4,2 h	Spuren	mäßig
Oxacillin	0,5 h	2,2 h	Spuren	Spuren
Ampicillin	0,5 h	8 h	Spuren	Spuren
Streptomyc.	2,4-2,7 h	52-100 h	mäßig	gut
akt. Chloramphenicol	1,6-3,3 h	3,2-4,3 h	gut	Spuren
Metaboliten	3,7-4,6 h	68-154 h	mäßig	
Tetracyclin	5-7 h	4-5 Tage	gering	Spuren
Chlortetracyc.	5-6 h	6-11 h	Spuren	
Pyrrolidino-Methyl-Tetrac.	8,4 h	38 h	gut	mäßig
Cephalosporin C	1,52 h	20 h	gut	
Cephalotin	0,5-0,85 h	2,9->18 h		
Cephaloridin	1,5 h	20-33 h	gut	
Kanamycin	4 h	4-5 Tage	gut	
Gentamycin	2,5 h	>8 h	gut	
Vancomycin	6 h	9 Tage	mäßig	gut
Lincomycin	4,4-4,7 h	10-13 h	Spuren	
Rifamycin AMP	2,85 h	nicht verlängert	keine	Spuren

Kumulation der einzelnen Antibiotika bei Niereninsuffizienz. Spezielle Frage: Dialysierbarkeit der Substanz.

Die Dialyse stellt ein Mittel dar, z.B. bei Überdosierung von Antibiotika einen rascheren Abfall der Blutspiegel zu erreichen und damit irreversible Schäden vermeiden zu helfen. Von besonderer Bedeutung ist dies beim Vorliegen eines akuten Nierenversagens oder einer chronischen Niereninsuffizienz, bei Ausfall des natürlichen Ausscheidungsweges. Bei den meisten Antibiotika würde daraus eine erhebliche Verlängerung der Halbwertszeit resultieren, so daß übliche therapeutische Dosen schwere Intoxikationserscheinungen zur Folge haben würden. Voraussetzung zur Behandlung einer Niereninsuffizienz die mit einer Infektion einhergeht, ist deshalb die Kenntnis über das Verhalten der einzelnen Antibiotika. Es sollen entsprechende Blut- und Gewebekonzentrationen erreicht werden, ohne eine schädliche Retention zu verursachen. Aus Tabelle 1 läßt sich der Einfluß der Niereninsuffizienz auf die Halbwertszeiten der verschiedenen Antibiotika deutlich ablesen.

Penicilline

CALVIN M. KUNIN und MAXWELL FINLAND untersuchten die Wirkung von Penicillin G bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz. Die Ergebnisse ihrer Untersuchungen zeigt Tabelle 2.
Es wurden Untersuchungen an 8 Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz - davon 2 mit Leberzirrhose - sowie an 5 weiteren Testpersonen mit normaler Nierenfunktion angestellt.
Die mittlere Serumhalbwertszeit nach einmaliger intravenöser Injektion von 1 Mill. E Penicillin ergab bei den Gesunden einen Wert von 0,56 Std. $\pm$ 0,17 Std..
Die Serumhalbwertszeiten lagen bei den Patienten Gi und Re während der Anurie bei 10,1 bzw. 7,2 Std.. Bei Patient Vo, der völlig anurisch war und sich in der Endphase einer Leberzirrhose befand, zeigte sich die Serumhalbwertszeit mit 30,5 Std. am meisten verlängert. Bei dem 2. Patienten mit einer Leberzirrhose Do, der ebenfalls anurisch war, betrug die Serumhalbwertszeit

16,4 Std.. Aus diesen beiden Angaben ist ersichtlich, daß bei anurischen Patienten eine gleichzeitig bestehende Leberzirrhose die Serumhalbwertszeiten bedeutend verlängert.

Tab. 2

Patient Alter Geschl.	Nierenstatus	Ursache der Insuff.	Penicillin Dosis		Halbwerts-zeit	Beobachtungs-dauer
Gi 25 w	Anurie	Postpartum	1 Mill. E	iv	10,1h	4 Tage
	Oligurie	Hämorrhagie;	"	iv	10,6h	3 "
	Diurese	Schock	"	iv	3,9h	2 "
	beg. Genesung		"	iv	6,3h	3 "
Re 79 m	Anurie	Akute Glo-	"	iv	7,2h	4 "
	Diurese	merulonephr.	"	iv	6,5h	2,5"
Na 43 w	Beginnende Diurese	Transfusionsfehler	"	im	9,8h	2 "
Su 38 m	Beginnende Diurese	postoperativer Schock	"	iv	4,4h	2 "
	Nierenversagen +		"	iv	3,5h	1,5"
Ma 35 m	Oligurie	Subdurales Hämatom; Schock	"	iv	4,0h	2 "
Fi 38 w	Oligurie	Placenta previa	2,4 " (Procain Penic.)	im	21,2h	5 "
Vo 38 w	Anurie	Leberzirrhose	1 Mill. E	im	30,5h	5 "
Do 41 w	Anurie	Leberzirrhose	"	im	16,4h	4 "
5 Normalpersonen			"	iv	0,56 ± 0,17	1 "

3 Patienten (Gi, Sn, Ma) wurden während der oligurischen oder beginnenden diuretischen Phase ihres Krankheitsverlaufes untersucht. In diesen Abschnitten lag die Serumhalbwertszeit von Penicillin G niedriger als bei den anurischen Patienten und betrug zwischen 4 und 10,6 Std.. Die Patienten Gi, Re und Su wurden während der diuretischen Phase untersucht. Die Penicillin G Halbwertszeit lag hier zwischen 3,9 und 6,5 Std..
Bei Patient Gi, der bis zur beginnenden Genesung beobachtet wurde, zeigte sich eine enorme Abnahme der Serumhalbwertszeit auf 6,3 Std. einen Monat nach Beginn der Anurie. Patient Su, der

später an akuter Tubularnekrose und Urämie starb, hatte zur Zeit der letzten Beobachtungen, 1 Monat nach Beginn der Anurie und kurz vor seinem Tod, eine mittlere Serumhalbwertszeit von nur 3,5 Std..
Nach einer Angabe in Uremia: Biochemistry, pathogenesis and treatment. Springfield (I11): Ch. C. THOMAS1961, soll die Serumkonzentration von Penicillin durch Hämodialyse vermindert werden. Andere Autoren fanden dagegen keine Veränderung der biologischen Halbwertszeit von Penicillin unter Hämodialyse, obwohl die Penicillinkonzentration im Blut nach Austritt aus der künstlichen Niere niedriger gefunden wurde als beim Eintritt. Diese Erscheinung wurde, trotz des offensichtlichen Penicillinverlustes während der Passage durch die künstliche Niere, durch Nachschub aus den extravasalen Räumen erklärt.
Nach einer Angabe von P. DITTRICH wurde nach 6-stündiger Peritonealdialyse bei Patienten mit einem Gehalt von 50 E/ml Penicillin in der Dialysierlösung eine Serumkonzentration von 13 E/ml erreicht. Eine weitere Serumkonzentrationsbestimmung nach 14-stündiger Peritonealdialyse mit dem gleichen Penicillingehalt in der Spüllösung ergab keine Veränderung der Serumkonzentration.

Methicillin

Nach weiteren Angaben des obengenannten Autors wurde die Halbwertszeit für Methicillin durch Urämie von normal 0,5 Std. auf 4,2 Std. verlängert. Trotz der in vitro nachgewiesenen Dialysierfähigkeit durch Cellophanmembranen soll die Serumkonzentration von Methicillin durch Hämodialyse nicht verändert worden sein. Nach intramuskulärer Injektion von 1g Methicillin wurden Serumkonzentrationen von 63 und 44µg/ml gemessen. Diese Werte sanken während der Peritonealdialyse auf 55 und 38µg/ml unter Anstieg der Peritoneallösungskonzentration auf 15 und 18µg/ml. Das ergibt eine Ausscheidung von etwa 20mg Methicillin pro Stunde.

Oxacillin

Bei anurischen Patienten war die normale Halbwertszeit von 0,5 auf 2,2 Std. verlängert. Die Serumkonzentration wurde durch Hämodialyse nur unwesentlich verändert, obwohl auch hier in vitro

die Dialysierbarkeit durch Cellophanmembranen nachgewiesen wurde. Die Halbwertszeit nach intravenöser Injektion von 1g Oxacillin wurde durch Peritonealdialyse nicht verändert.

Ampicillin

Nach intravenöser Applikation von 500mg Ampicillin Natrium jeweils alle 6 Stunden, betrugen die Serumkonzentrationen am 4. Behandlungstag 1;2;4; und 6 Stunden nach der letzten Injektion bei Gesunden 9,6; 2,7; 0,6; und 0,15µg/ml. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz wurden Werte von 32,0; 25,0; 21,0; und 13,0µg/ml gemessen. Nach einmaliger iv Injektion von 1g Ampicillin wurde bei urämischen Patienten eine Serumkonzentration von 25µg/ml nachgewiesen. Bei Gesunden wurde nach gleicher Dosierung dieser Wert nur innerhalb der ersten 2 Stunden erreicht.
Die Dialysierfähigkeit von Ampicillin ist gering, die Serumspiegel wurden durch Hämodialyse kaum verändert. Ebenso wurde der Serumgehalt von Ampicillin durch Peritonealdialyse nicht beeinflußt.

Streptomycin

Bei anurischen Patienten war nach P. DITTRICH die Halbwertszeit für Streptomycin gegenüber den Normalwerten von 2,4 - 2,7 Std. auf 5,2 - 100 Std. verlängert. Bei einem Patienten wurde noch 20 Tage nach der letzten verabreichten Dosis Streptomycin im Serum nachgewiesen.
Patient Su aus der Testreihe mit Penicillin G erhielt nach deren Abschluß 3,5g Streptomycin intramuskulär über einen Zeitraum von 3 Tagen. Während der folgenden 20 Tage wurden Serumproben entnommen und zusammen auf Penicillin und Streptomycin untersucht. Besonders auffallend ist der sehr langsame Abfall des Streptomycinserumspiegels im Vergleich zu Penicillin.
Die Ergebnisse von 5 anderen schwer urämischen Patienten und 4 Normalpersonen nach Streptomycingabe zeigt Tabelle 3, zusammengestellt nach Angaben von KUNIN und FINLAND.
Die Halbwertszeit bei den 4 Normalpersonen betrug durchschnittlich 2,4 Std.. Bei den uramischen Patienten wurde das Medikament

lange zurückgehalten. Die längste Halbwertszeit ergab sich bei Patient Go mit 110,7 Std. während der anurischen Phase. Die voneinander abweichenden Halbwertszeiten bei den Patienten Go, Ke und Se während der diuretischen Phase spiegeln die verschieden starke Genesungstendenz dieser Patienten wider.

Tab. 3

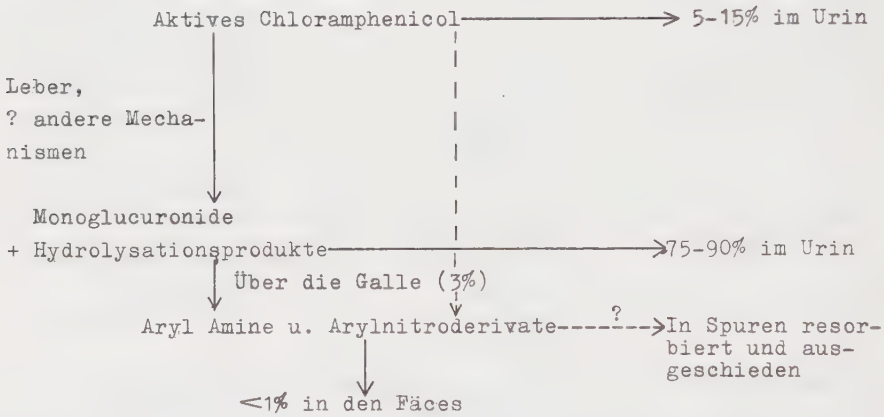
Patient Alter Geschl.	Nierenstatus	Ursache der Insuffiz.	Streptomycindosis als Sulfat	Halbwertszeit	Beobachtungsdauer
Go 63 w	Anurie	Nephrektomie wegen Thrombose d. Nierenarterien	1,0g	110,7h	4 Tage
	Beg. Diurese		1,0g	51,8h	5 "
Ro 36 m	Anurie	Akute Glomerulonephr.	1,0g	52,1h	5 "
Ke 35 w	Beg. Diurese	Zustand nach Eklampsie	1,5g	75,0h	6 "
Se 77 m	Diurese	Transfusionsreaktion	1,0g	27,8h	4 "
Th 20 m	Schwere Urämie	Akute Glomerulonephr.	1,0g	52,8	7 "
4 Gesunde			1,0g	2,4h	1 "

In vitro Versuche der Dialysierfähigkeit von Streptomycin ergaben nach 18-stündiger Dialyse einen Durchtritt von 40 - 100% der im Blut vorhandenen Antibiotikamengen.
Bei der Hämodialyse betrug die Ausscheidungsrate 24%. Nach MAHER und SCHREINER berichteten EDWARDS und WHITE von hervorragenden Ergebnissen an 8 Patienten, die wegen einer Niereninsuffizienz (durch Streptomycinvergiftung kompliziert) der Dialyse unterworfen wurden. Die ototoxischen Wirkungen bildeten sich bei 7 Patienten zurück und der Blutspiegel reduzierte sich von 32 auf 17µg/ml.

Chloramphenicol

Etwas schwieriger liegen die Verhältnisse bei Chloramphenicol. Bei Normalpersonen wird Chloramphenicol zu einem großen Teil in der Leber glukuronisiert und nur etwa zu 10% in der aktiven Form renal ausgeschieden. Siehe Abbildung 1 nach KUNIN, GLAZKO und FINLAND.

Abb. 1



Daher findet bei Niereninsuffizienz eine Kumulation der normalerweise über die Niere ausgeschiedenen Glukuronide, nicht aber eine Erhöhung des Serumspiegels des bakteriologisch aktiven Chloramphenicols statt. Im Hinblick auf die chemotherapeutische Wirkung darf daher die Dosis nicht reduziert werden.
Bei Normalpersonen liegt der Spiegel des chemisch bestimmbaren Chloramphenicols nur wenig über dem des bakteriologisch aktiven. Nach einer Untersuchung von HÖFFLER und OPITZ an einem Patienten mit einer Kreatininclearance unter 10ml gehen die Spiegel jedoch weit auseinander.
Untersuchungen mit Chloramphenicol und seiner Stoffwechselprodukte im Blut von Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz wurden

von C. M. KUNIN, A. GLATZKO und M. FINLAND durchgeführt. Unter den Testpersonen befanden sich 4 anurische Patienten und 4 Normalpersonen.
Tabelle 4, nach oben angeführter Arbeit entstanden, zeigt die Ergebnisse von 4 anurischen Patienten und 4 Normalpersonen nach intravenöser Verabreichung von Chloramphenicol. Die Serumhalbwertszeiten des aktiven Chloramphenicols unterscheiden sich bei den anurischen Patienten nicht sehr von denen der Normalpersonen. (3,2-4,3 Std. bei urämischen Patienten; 1,6-3,3 Std. bei Gesunden). Die Halbwertszeit der Abbauprodukte ist dagegen bei anurischen Patienten von normal 3,7-4,6 Std. auf 68,5-154,3 Std. verlängert. Außerdem sind Aryl Amine, die gewöhnlich im Serum von Personen mit normaler Nierenfunktion weniger als 5µg/ml betragen, bei den anurischen Patienten in Spiegeln zwischen 4 und 31µg/ml vorhanden.

Tab. 4

Patient Alter Geschl.	Nierenstatus	Test-dauer in Std.	Halbwertszeit in Std. Akt.Chlor-amphenicol	Gesamte Nitro-verbindgn.	Arylamin-Spiegel in µg/ml
Pe 43 m	Anurie	120	3,5	68,5	4-11
Sn 46 w	Anurie	10	4,3	&	12-17
Fi 47 m	Beg. Diurese	59	3,2	154,3	28-31
Sr 26 m	Anurie	22	§	&	13-16
Le 58 m	Normal	22	3,3	4,4	1
La 63 m	Normal	22	3,0	3,7	1
Ro 59 m	Normal	22	2,9	4,6	1
Br 26 m	Normal	22	1,6	4,5	1

§ Der Patient erhielt andere Antibiotika die das Ergebnis verwischen

& Kein Abfall während der Testdauer

Die Dosis betrug 0,5g, nur Patient Sn erhielt 1,0g; Patient Fi hatte während 8 Tagen 16g oral erhalten bis 8 Tage vor der iv Testdosis von 0,5g.
Nach WETZELS betrug die Ausscheidung durch Hämodialyse für aktives Chloramphenicol 30%, für die Abbauprodukte 50% der Kreatininausscheidung.
Durch Peritonealdialyse wurde die Halbwertszeit des aktiven Chloramphenicols bei urämischen Patienten nicht verändert. Nach iv-Verabreichung von 0,5-1g konnte im Dialysat kein Chloramphenicol nachgewiesen werden.

Tetracycline

Die Halbwertszeit von Tetracyclin beträgt im Blut von Normalpersonen 6-8 Std.. Bei anurischen Patienten verlängerte sich dieser Wert nach einer einmaligen iv Dosis von 500mg Tetracyclin auf 29,5 bis 78,7 Std.
Der therapeutisch wirksame Serumspiegel liegt unter 5µg/ml. Bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz bewirkten jedoch tägliche Tetracyclindosen von 2g Serumspiegel bis zu 60µg/ml.
Tabelle 5 nach KUNIN, REES, MERRILL und FINLAND zeigt die Untersuchungsergebnisse von 18 Personen. Alle erhielten eine einmalige iv Dosis von 500mg Tetracyclin.

Tab. 5

Patient Alter Geschl.	Ätiologie der Nierenerkrankung	Kreatinin Clearance ml/min.	Halbwertszeit von Tetracyclin im Serum in Std.
Mi 36 m	keine	140,8	4,8
Kn 39 m	keine	117,4	7,6
Gl 47 m	keine	92,5	6,4
Jo 34 m	keine	89,8	5,0
Tu 16 w	?	60,7	5,7
Mc 26 m	Einseitige Nephrektomie	55,0	7,8

Pe	66 m	? Arterielle Nephrosklerose	49,6	10,7
Yo	58 m	?	48,0	10,7
Ka	75 m	? Arterielle Nephrosklerose	47,8	14,6
Mc	26 m	Nierentransplantation	44,8	9,6
Do	79 m	?	46,6	11,8
Yu	67 m	?	37,8	13,6
Li	56 w	?	7,0	32,6
Wa	50 m	Polycystische Nieren	5,0	47,9
Bu	50 w	Genesungsphase Ak. Niereninsuff.	4,0	78,7
Mi	38 m	Polycystische Nieren	3,1	41,2
Ne	50 m	Chron. Pyelonephritis	2,3	29,5
Me	44 w	Chron. Pyelo- od. Glomerulonephr.	1,0	42,4

Aus der Tabelle ist die jeweilige Halbwertszeit und die Kreatinin-Clearance ersichtlich. Mit abnehmender Kreatinin-Clearance ergibt sich dabei eine Verlängerung der Halbwertszeit.
Nach KUNIN, REES, MERRILL und FINLAND wurde durch 4-stündige Hämodialyse eine Reduzierung der Tetracyclinserumspiegel um 14-27% erreicht.

Tab. 6

Patient	Dialysedauer	Tetracyclinspiegel vor	nach	Ausscheidung in %
1	4h	31,0µg	22,5µg	27%
2	3,5h	6,3µg	5,4µg	14%
3	4h	14,5µg	12,0µg	17%

GREENBERG und SANFORD zeigten, daß bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz, die nach Gabe von 1,0g Tetracyclin die Peritonealdialyse durchliefen, der Gesamtabbau des Tetracyclins gegenüber dem Normalpatienten um über das 10-fache verlängert war.
WETZELS berichtet, daß nach 2-stündiger Peritonealdialyse der Tetracyclinserumgehalt von 12µg/ml auf 11µg/ml gesenkt wurde unter gleichzeitigem Anstieg der Tetracyclinkonzentration in der Spüllösung auf 3,5µg/ml.
Nach 11-12 Std. dauernden Peritonealdialysen wurden weniger als 7% der einmalig iv verabreichten Tetracyclindosen von 1g in der Spüllösung gefunden.
Die peritoneale Clearance nach einmaligen iv-Dosen von 0,5-1g Tetracyclin betrug durchschnittlich 5,6ml/min. Dies bedeutet keine Veränderung der bei urämischen Patienten verlängerten Halbwertszeit. Wurde jedem 2. Liter Spüllösung einer mit 14 Litern durchgeführten Peritonealdialyse 25mg Tetracyclin zugefügt, so wurde ein Serumgehalt von 1,1µg/ml erreicht.
Von 1,1 bzw. 1,07g des der Peritoneallösung beigegebenen Tetracyclins wurden 0,7 (64%) bzw. 0,24g (22%) durch das Peritonaeum resorbiert, was einen Serumgehalt von 5,4µg/ml ergab.
In anderen Untersuchungen wurden 2 Stunden nach intraperitonealer Gabe von 1g Tetracyclin Serumkonzentrationen erreicht, die denen nach iv Gabe von 500mg entsprachen.
Bei Zusatz von Tetracyclin zur Spüllösung sollte man deshalb die gute Resorption durch das Peritonaeum berücksichtigen.

Chlortetracyclin

Die Halbwertszeit von Chlortetracyclin war bei urämischen Patienten gegenüber den Normalwerten von 5-6 Std. auf 6-11 Std. verlängert. Chlortetracyclin ist zu 47% an Protein gebunden und seine Serumkonzentration wurde durch Hämodialyse nicht beeinflußt.

Oxytetracyclin

Intravenöse Injektion von 400mg Oxytetracyclin ergab nach 3 Std. in der Peritonealhöhle eine Maximalkonzentration von 32µg/ml. Wurden 500mg Oxytetracyclin intraperitoneal verabreicht, so erreichte man eine durchschnittliche Serumkonzentration von 4-8µg/m

Verglichen mit der iv Injektion ergab die intraperitoneale Applikation gleicher Dosen etwas geringere Serumkonzentrationen.

Pyrrolidino-Methyl-Tetracyclin (Reverin)

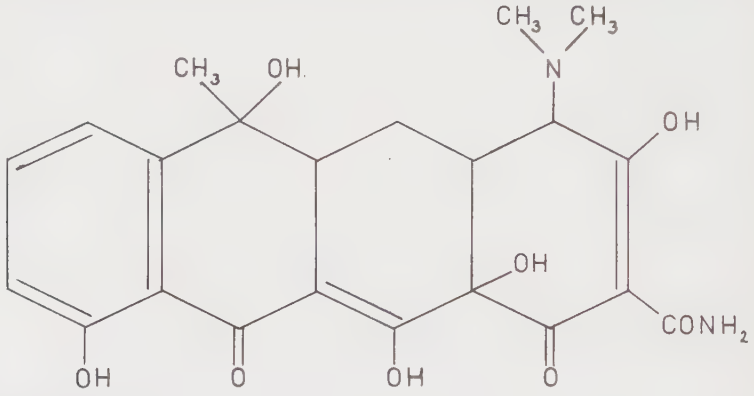
Nach Angaben von REUBI und MÜNGER beträgt die durchschnittliche PMT-Halbwertszeit beim Gesunden 8-12 Std.. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz fand sich noch nach 72 Std. eine therapeutisch wirksame Serumkonzentration.

Nach unterschiedlichen Angaben werden durch Hämodialyse geringe bis erhebliche Mengen von PMT entfernt, Peritonealdialyse hat dagegen keinen Einfluß auf den Serumspiegel.

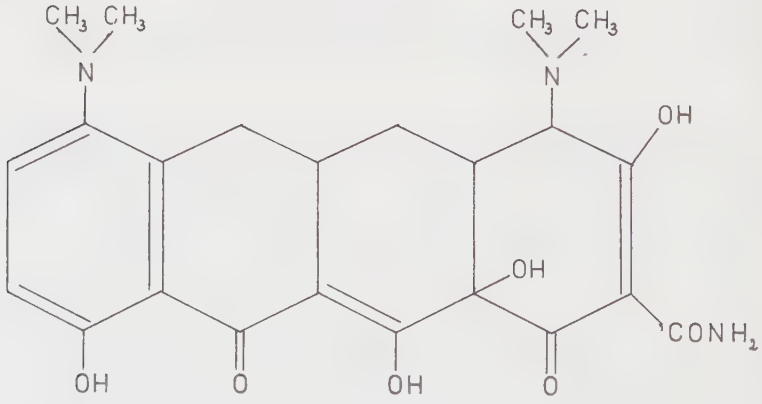
Charakterisierung von Minocyclin

Mit der Einführung von Demethylchlortetracyclin begann 1959 eine Entwicklung, die zu Tetracyclinderivaten führte, für die geringere Dosierungen empfohlen wurden. Es folgten Methacyclin, Doxycyclin und schließlich das Minocyclin.
Minocyclin (7-dimethylamino-6-demethyl-6-deoxytetracyclin) gehört zu den 6-deoxytetracyclinen.

Abb. 2



Tetracyclin



Minocyclin

Minocyclin ist eine amorphe, gelb-orange gefärbte Substanz, als Monohydrochlorid kristallin. Minocyclin ist nur schwach hygroskopisch und wenig empfindlich auf Licht und Oberflächenoxydation. Minocyclin wurde in Form der Base, des Disulfats und des Monohydrochlorids hergestellt und getestet. Alle Ergebnisse die bei den Tierversuchen gewonnen wurden beziehen sich auf die Base. Minocyclin sollte in dunklen Gefäßen und bei Zimmertemperatur aufbewahrt werden.

Das antibakterielle Wirkungsspektrum ist tetracyclinspezifisch; in vitro scheint die Wirkungsintensität geringgradig höher zu sein als bei Tetracyclin.

Gegen aus Patienten isolierte Tetracyclin-resistente Stämme ist Minocyclin in Spiegeln zwischen 4 und 8 µg/ml wirksam. Bei mit mycobacterium tuberculosis $H_{37}Rv$ infizierten Mäusen erwies sich Minocyclin, in sehr hohen Dosen, wirksamer als Tetracyclin.

Die Resistenzentwicklung gegenüber Minocyclin verlief bei Staphylococcus aureus Smith langsamer als bei Tetracyclin.

Im Tierexperiment konnten Gaben von 8mg/kg per os die gleichen Serumspiegel erreichen wie 32mg/kg Demethylchlortetracyclin.

Die Gewebediffusion wird von KELLY und KANEGIS als gut bezeichnet. Die LD_{50} von Minocyclin nach oraler Gabe liegt 2-2,5 mal höher als bei Tetracyclin, nach parenteraler Gabe entspricht sie der LD_{50} des Tetracyclins. Dies spricht für die Erreichbarkeit höherer Serumspiegel nach oraler Applikation. (NOBLE, KANEGIS und HALLERY; REDIN)

Die Reduzierung der oralen Dosis - wie bei Minocyclin und Doxycyclin - kennzeichnet die Entwicklungstendenz auf dem Tetracyclingebiet.

C) Methode der Serumspiegelbestimmung.

Alle Methoden, die zur Standardisierung oder Wirksamkeitsbestimmung von Antibiotika oder zur Konzentrationsbestimmung in verschiedenen Körperflüssigkeiten Verwendung finden, beruhen auf der Messung des Grades der Bakteriostase, den die zu testende Substanz hervorruft. Im einzelnen unterscheiden sich die Verfahren durch technische Besonderheiten.
Solche Standardisierungsmethoden sind der von FLEMING angegebene Reihenverdünnungstest = Serial dilution method, die photoelektrische Trübungsmessung nach FOSTER, die Oxford- oder Zylindermethode (cup method), sowie die von HEILMANN angegebene Methode, bei der Gewebekulturen zur Anwendung kommen.
Der vorliegenden Arbeit wurde die Bouillon Verdünnungsmethode = broth dilution method nach FOSTER und WOODRUFF zugrundegelegt, wie sie auch in den Laboratorien von Lederle angewendet wird.
Als Teststamm diente Staphylococcus aureus.
Der Versuchsgang läuft folgendermaßen ab:
Von der zu testenden Substanz, in diesem Falle Minocyclin, wird eine Verdünnungsreihe innerhalb eines bekannten Konzentrationsbereiches hergestellt. Die einzelnen Röhrchen werden mit mit Bakterien beimpfter und bebrüteter Nährbouillon aufgefüllt und wieder bebrütet. Nach der Abtötung der Bakterien mit Formalin wird die Trübung der Verdünnungsröhrchen photometrisch festgestellt und an Hand dieser Werte eine Standardkurve angefertigt. Aus mit Minocyclin behandelten Patienten gewonnenes Serum wird auf etwa den zu erwartenden Serumspiegel verdünnt und ebenfalls mit Nährbouillon aufgefüllt. Die Serum enthaltenden Röhrchen durchlaufen die gleichen Versuchsstationen. Nach Abtötung der Bakterien und Feststellung der Trübung kann an Hand der Standardkurve die Serumkonzentration ermittelt werden.

D) Hämo- und Peritonealdialyse.

Indikationen zur Anwendung der künstlichen Niere sind nach FRITZ:
1. Das akute Nierenversagen.
2. Die chronische Niereninsuffizienz.
3. Die Vergiftung mit dialysablen Toxinen.
4. Die Überwässerung bei Anurie oder Oligurie.
Dem Therapeuten stehen dabei zwei Möglichkeiten zur Verfügung:
1. Die Hämodialyse.
2. Die Peritonealdialyse.
Dem praktischen Teil dieser Arbeit lag das Verhalten des 6-DOT Minocyclin bei beiden Dialysearten zugrunde.

Blutspiegeluntersuchungen von Minocyclin bei Hämodialyse.
Die Ergebnisse basieren auf den Untersuchungen an 10 Patienten. Von diesen waren 5 wegen chronischer Glomerulonephritis, 4 nach Nephrektomie und eine Patientin wegen chronischer Pyelonephritis an die künstliche Niere angeschlossen.
Zu Beginn der Testreihe wurden 200mg Minocyclin pro Tag auf einmal gegeben. Dadurch wurden jedoch etwas höhere als therapeutisch notwendige Spiegel von 1-3µg/ml erreicht. Es folgte eine Umstellung auf folgende Dosierung: Pro Tag eine einmalige Dosis von 100mg sowie 3 Stunden vor der Dialyse 200mg um eine durch die Dialyse vermutete Abnahme des Serumspiegels abzufangen. Es stellte sich jedoch heraus, daß bei 6 von den 10 Testpersonen nach der Dialyse mitunter höhere Minocyclinserumspiegel gemessen wurden als vorher.
Es konnte im Rahmen dieser Arbeit nicht der genaue Grund für dieses Verhalten festgestellt werden. Eine Erklärung wäre in dem erhöhten Rückstrom des Antibiotikums nach der Dialyse aus den extravasalen Räumen in die Blutbahn zu suchen. Eventuell ist auch die kurz vor der Dialyse gegebene Dosis von 200mg dafür verantwortlich zu machen. Im Durchschnitt wurden vor der Dialyse Serumspiegel zwischen 2,3 und 6,5µg/ml erreicht, danach zwischen 2,8 und 5,2µg/ml.
Bei einer Patientin mußte das Medikament wieder abgesetzt werden, nachdem bei der ersten unter Minocyclin Gabe stattgefundenen

Dialyse ein verhältnismäßig hoher Serumspiegel von über 13µg/ml gemessen wurde und sich die Patientin in sehr schlechter körperlicher Verfassung befand.
Die Patienten klagten durchweg während der Einnahme über Übelkeit, Schwindelgefühl und Appetitlosigkeit, eine Patientin über mehrmaliges Erbrechen nach der Einnahme.
Nach der Umstellung der Dosierung lagen die Werte um durchschnittlich 2,5µg/ml vor der Dialyse, danach um 1,8µg/ml niedriger, wie aus den Diagrammen ersichtlich ist.

Blutspiegeluntersuchungen von Minocyclin bei Peritonealdialyse.
Die Ergebnisse stützen sich auf Untersuchungen an 8 Patienten, die sich der Peritonealdialyse unterzogen.
Von diesen 8 Patienten litten je zwei an chronischer Pyelonephritis und chronischer Glomerulonephritis. Je 1 Patient unterzog sich der Dialyse wegen akuter Niereninsuffizienz und wegen Zystennieren. 2 Patienten befanden sich im Stadium der Abstoßungskrise nach Nierentransplantation.
Bei den Peritonealdialysepatienten wurde folgende Dosierung gewählt:
Initial 200mg am Abend des 2. Tages vor der Dialyse. Am Morgen sowie am Abend des folgenden Tages jeweils 100mg und am Tag der Dialyse, 3 Stunden vor deren Beginn, nochmals 100mg.
Die Patienten wurden angehalten, sich genau an dieses Einnahmeschema zu halten.
Im Gegensatz zur Hämodialyse war der Minocyclinserumspiegel bei allen Patienten nach der Peritonealdialyse jeweils niedriger als vorher, nur bei einer Patientin blieb er einmal auf der gleichen Höhe.
Die vor der Dialyse gemessenen Spiegel lagen zwischen 2,0 und 5,0µg/ml, die danach gemessenen zwischen 3,0 und 0,0µg/ml.
Sämtliche Patienten klagten auch hier über Schwindelgefühl und Appetitlosigkeit. Patientin W.E. übergab sich 2 Stunden nach der letzten Minocyclineinnahme.
Näheres siehe Tabelle 8 und an Hand der Diagramme im Anhang.

Hämodialyse

Tab. 7

Patient Alter Geschlecht	M.I. 36 J w	B.A. 23 J w	R.O. 39 J m
Diagnose	Chron. Glomerulonephritis	Chron. Glomerulonephritis	Chron. Glomerulonephritis
Versuchsdauer in Tagen	14	4	14
1. Dialyse in Std.	7	7,25	7
Minocyclin Serumspiegel in µg/ml			
vor	7,6	13,2	1,2
nach	3,5	9,6	1,5
Harnstoff-N in mg%			
vor	62	75	98
nach	20	16	47
2. Dialyse in Std.	7		7,25
Minocyclin Serumspiegel in µg/ml			
vor	6,0	0,0	5,2
nach	5,2	0,0	6,8
Harnstoff-N in mg%			
vor	117		85
nach	36		46
3. Dialyse in Std.	5		7
Minocyclin Serumspiegel in µg/ml			
vor	5,6	0,0	2,0
nach	2,6	0,0	5,0
Harnstoff-N in mg%			
vor	71		100
nach	25		46
4. Dialyse in Std.			7,5
Minocyclin Serumspiegel in µg/ml			
vor	7,2		4,3
nach	5,0		0,3
Harnstoff-N in mg%			
vor			125
nach			52

S.M. 36 J m	S.F. 22 J m	K.R. 36 J m	P.H. 28 J m
Chron. Glome- rulonephritis	Nach Nephrek- tomie	Chron. Glomeru- lonephritis	Nach Nephrek- tomie
14	14	14	14
7	7,25	4	7,25
4,8 ?	3,6 0,7	5,2 4,0	6,6 8,5
91 42	72 34	98 59	66 24
7,25		6	7,25
6,0 6,6	? 1,6	6,1 6,4	15,0 9,0
90 36		89 43	73 26
7			7
2,9 4,6	0,0 0,0	3,1 4,3	1,2 7,8
94			73
7	7		7,75
4,0 0,8	0,8 5,0	3,0 3,1	7,0 4,2
92 44	51 24		88 36

Tab. 7, Fortsetzung

Patient Alter Geschlecht	J.W. 20 J w	G.E. 31 J w	G.H. 28 J w
Diagnose	Nach Nephrektomie	Nach Nephrektomie	Chron. Pyelonephritis
Versuchsdauer in Tagen	10	14	14
1. Dialyse in Std.	7,5	7,25	8
Minocyclin Serumspiegel in µg/ml			
vor	7,0	1,4	1,3
nach	5,4	1,6	0,0
Harnstoff-N in mg%			
vor	66	50	82
nach	18	16	20
2. Dialyse in Std.	7,25	7	8
Minocyclin Serumspiegel in µg/ml			
vor	4,0	4,0	6,0
nach	4,4	2,5	4,6
Harnstoff-N in mg%			
vor	65	58	76
nach	26	23	19
3. Dialyse in Std.	7,5	7	8
Minocyclin Serumspiegel in µg/ml			
vor	0,3	4,4	1,5
nach	0,6	1,9	0,3
Harnstoff-N in mg%			
vor	79	62	93
nach	28	19	22
4. Dialyse in Std.		7,75	8
Minocyclin Serumspiegel in µg/ml			
vor		3,2	1,7
nach		3,0	1,4
Harnstoff-N in mg%			
vor		66	81
nach		19	22

Peritonealdialyse

Tab. 8

Patient Alter Geschlecht	G.L. 51 J w	H.E. 51 J m	H.G. 60 J m	E.E. 29 J w
Diagnose	Chron. Py-elonephr.	Chron. Py-elonephr.	Ak. Nieren-insuffiz.	Chron. Glo-merulonephr.
Versuchsdauer in Tagen	10	11	15	9
1. Dialyse in Std.	23	22	24	18
Spülflüssigkeit in Litern	80	80	80	80
Minocyclin Serum-spiegel in µg/ml				
vor	2,4	2,0	2,7	2,8
nach	1,8	1,6	2,4	2,8
Harnstoff-N in mg%				
vor	60	71	80,5	81
nach	33	43	46,5	43
2. Dialyse in Std.	19	21,5	21	22
Spülflüssigkeit in Litern	60	80	80	80
Minocyclin Serum-spiegel in µg/ml				
vor	3,7	2,8	4,2	3,0
nach	1,8	1,6	3,0	2,1
Harnstoff-N in mg%				
vor	55	62	88	66
nach	34	41	44	41

O.G. 23 J m	D.M. 28 J m	W.E. 31 J w	B.G. 25 J m
Zystennieren	Chron. Glomerulonephritis	Abstoßungskrise nach N. Transpl.	Abstoßungskrise nach N. Transpl.
10	4	3	11
10	24	10,5	8,5
84	80	80	40
3,0 1,3	2,1 1,6	3,8 0,0	2,6 2,0
74 39,5	80 35	91 28	43 36
24			22
80			80
2,6 2,2			5,0 2,0
76 38			61 38

E) Diskussion

Die Zielsetzung der vorliegenden Arbeit bestand darin, das neue Breitspektrum Antibiotikum Minocyclin (7-dimethylamino-6-demethyl-6-deoxytetracyclin) auf seine Dialysierfähigkeit bei der Hämo- als auch bei der Peritonealdialyse zu untersuchen. An Hand von Literaturstellen sollte außerdem ein Überblick gegeben werden über die Kumulation einzelner Antibiotika bei Niereninsuffizienz. Speziell interessierte hier die Frage der Dialysierbarkeit der entsprechenden Substanz.
Die Minocyclin-Serumspiegel wurden jeweils nach Blutproben vor und nach der Dialyse mittels einer bakteriologischen Bestimmungsmethode ermittelt.
Auffallend war bei der Hämodialyse, daß die nach der Dialyse ermittelten Werte zum großen Teil höher lagen als davor. Auf die genaue Ursache dieser Erscheinung konnte im Rahmen dieser Arbeit nicht näher eingegangen werden. Eine Erklärung wäre eventuell in einem erhöhten Rückstrom des Antibiotikums nach der Dialyse aus den extravasalen Räumen in die Blutbahn zu suchen. Auch könnte die kurz vor der Dialyse gegebene Dosis von 200mg dafür verantwortlich sein.
Die Durchschnittskurve, nach den Dialysewerten sämtlicher Patienten angefertigt, ergibt jedoch nur nach der 3. Dialyse einen Anstieg bzw. Gleichstand des Serumspiegels.
Bei der Patientin G.E. wurde bereits vor Beginn der Testserie mit Minocyclin ein Serumspiegel von 1,6µg/ml gemessen, da die Patientin mit einem anderen Antibiotikum vorbehandelt wurde.
Die Werte aller Versuchspatienten ergaben nach einer einmaligen täglichen oralen Gabe von 200mg Minocyclin eine Durchschnittskonzentration von 5,2 und 6,5µg/ml vor und 4,0 bzw. 5,2µg/ml nach der Dialyse.
Da eine Serumkonzentration zwischen 1 und 3ug/ml therapeutisch jedoch ausreichend ist, erfolgte eine Umstellung der Dosierung: Täglich einmalig 100mg, und, wie vorher auch schon, 3 Stunden vor Beginn der Dialyse 200mg.
Daraufhin verringerten sich die Werte bei der 3.(Durchschnitt aus 8 Patienten) und 4. Dialyse auf 2,8 und 3,9µg/ml vor bzw.

2,8 und 3,0µg/ml nach der Dialyse.
Bei der 3. Dialyse erhielten 8 Patienten täglich 100mg, 2 täglich 200mg und alle jeweils 3 Stunden vor der Dialyse nocheinmal 200mg. Im Diagramm gibt die gestrichelte Linie die Durchschnittswerte dieser Aufteilung wider.
Erwähnenswert ist, daß alle Patienten ohne Ausnahme während der Versuchsdauer über ein stark beeinträchtigtes Allgemeinbefinden klagten, hervorgerufen durch Übelkeit, Schwindelgefühl und Appetitlosigkeit. Bei Patientin B.A. mußte der Versuch nach der 1. Dialyse abgebrochen werden, da ein verhältnismäßig hoher Minocyclin-Serumspiegel gemessen worden war und sich die Patientin, offensichtlich unter Mitbeteiligung des Minocyclins, in schlechter Allgemeinverfassung befand.
Im Gegensatz zur Hämodialyse wurde durch die Peritonealdialyse jeweils eine Abnahme der Serumspiegel erreicht. Nur bei Patientin E.E. blieb die Serumkonzentration nach der ersten Dialyse auf gleicher Höhe.
Die Dosierung betrug initial 200mg oral am 2. Tag vor der Dialyse. Am Vortag morgens und abends jeweils 100mg oral, sowie 3 Stunden vor der Dialyse nochmals 100mg.
Der Durchschnitt aus allen Patienten ergab 2,7 und 3,55µg/ml vor, sowie 1,7 und 2,1µg/ml nach der Dialyse.
Die Dialysedauer lag zwischen 8,5 und 24 Stunden, die Menge der Spülflüssigkeit betrug zwischen 60 und 80 Litern.
Im Hinblick auf die Diagramme der Patienten G.L., H.E., H.G. und O.G. sowie auf die Durchschnittskurve, wo jeweils die Serumspiegel nach der 2. Dialyse höher liegen als nach der 1., könnte eine allmähliche Kumulierung vermutet werden. Bei längerer Minocyclingabe an Peritonealdialysepatienten wäre daher eine Kontrolle der Serumkonzentration in gewissen Zeitabständen zu empfehlen.
Diesen experimentellen Untersuchungsergebnissen wurde das Verhalten anderer Antibiotika, insbesondere die Kumulation bei schwerer Niereninsuffizienz und speziell deren Dialysierbarkeit gegenübergestellt.
Der Einfluß einer Niereninsuffizienz auf die Serumspiegel verschiedener Antibiotika wurde an Hand der jeweiligen, zum Teil

sehr stark verlängerten Halbwertszeiten nachgewiesen.
Da über die Dialysierbarkeit von den einzelnen Autoren nur sehr vage Untersuchungsergebnisse vorlagen, können dazu nur grobe Angaben gemacht werden.
So kann nach P.DITTRICH und MAHER und SCHREINER der Effekt der Hämo- sowie der Peritonealdialyse für Penicillin als gut bezeichnet werden; für Methicillin erfolgt eine Ausscheidung durch Hämodialyse nur in Spuren wie auch für Oxacillin und Ampicillin. Die Ausscheidung durch Peritonealdialyse erfolgt, nach gleicher Reihenfolge obengenannter Antibiotika, mäßig und jeweils in Spuren.
Für Streptomycin wird eine mäßige Hämo-, jedoch eine gute Peritonealdialysierfähigkeit angegeben.
Hämodialyse ist für aktives Chloramphenicol von gutem, für die Metaboliten von mäßigem Effekt. Durch Peritonealdialyse wird aktives Chloramphenicol nur in Spuren ausgeschieden.
Bei Tetracyclin ist eine geringe Ausscheidung durch Hämo- und eine mäßige durch Peritonealdialyse zu erwarten.

F) Zusammenfassung

Im experimentellen Teil dieser Arbeit wurde die Dialysierbarkeit des, zu den 6-Deoxytetracyclinen gehörenden, Minocyclin untersucht. Die Serumspiegel wurden mittels einer mikrobiologischen Methode unter Verwendung eines Teststammes von Staphylococcus aureus ermittelt.
Die Versuche wurden durchgeführt an Patienten mit schweren Nierenschädigungen, die sich aus therapeutischen Gründen der Hämo-bzw. Peritonealdialyse unterziehen mußten.
An Hand von Literaturstellen wurde diesen experimentellen Ergebnissen das Verhalten anderer Antibiotika, deren Kumulation bei Niereninsuffizienz und speziell deren Dialysierbarkeit gegenübergestellt.
Das Verhalten des 6-Deoxytetracyclins Minocyclin erwies sich bei der Hämodialyse so unterschiedlich- zum Teil lagen die Serumspiegel nach der Dialyse höher als davor- sodaß, was diesen Teil der Untersuchungen betrifft, keine allgemeingültigen Aussagen gemacht werden können. Allerdings ergab der Durchschnitt aus allen Testpersonen während des Beobachtungszeitraumes einen Abfall des Serumspiegels bei der 1. Dialyse von 5,2 auf 4,0µg, entsprechend 23%, bei der 2. von 6,5 auf 5,2µg, entsprechend 20%, bei der 3. von 0% bzw. einen Anstieg von 2,3 auf 3,0µg, entsprechend 30% und bei der 4. einen Abfall von 3,9 auf 2,9µg, entsprechend 25,6%.
Demgegenüber erwies sich die Peritonealdialyse für die Ausscheidung des Minocyclins bis auf ein einziges Mal effektiv (bei Patientin E.E. wurde bei der ersten Dialyse sowohl davor als auch danach der Wert von 2,8µg ermittelt); und zwar konnte im Durchschnitt eine Abnahme des Serumspiegels von 2,7 auf 1,7µg, entsprechend 37%, bei der ersten und von 3,5 auf 2,1µg, entsprechend 40%, bei der 2. Dialyse erreicht werden.

G) Literaturangaben

	Annals of International Medicine Volume 66/March 1967/Number 3 Removal and Absorption of Antibiotics in Patients with Renal Failure Undergoing Peritoneal Dialysis.
DENNIG H.	Lehrbuch der Inneren Medizin Bd. 2 Georg Thieme Verlag Stuttgart 1966
DITTRICH P.v.	Aktuelle Probleme der Hämodialyse und der chronischen Niereninsuffizienz. München-Berlin-Wien 1966
FRITZ	Hämodialyse Stuttgart 1966
HERRELL-SCHULZE	Penicillin und andere Antibiotika Stuttgart 1949
KELLY R.G., KANEGIS L.A.	Metabolism and Tissue Distribution of Radioisotopically Labeled Minocycline Toxicology and Applied Pharmacology, Volume 11, Number 1, July 1967
KUNIN C.M., FINLAND M.	Persistence of Antibiotics in Blood of Patients with Acute Renal Failure. III Penicillin, Streptomycin,Erythromycin and Kanamycin. J.Clin. Invest. 38:1509/1959

KUNIN C.M., GLAZKO A. and FINLAND M. — Persistence of Antibiotics in Blood of Patients with Acute Renal Failure. II Chloramphenicol and its Metabolic Products in the Blood of Patients with Severe Renal Disease and Hepatic Cirrhosis J. Clin. Invest. 38:1498/1959

KUNIN C.M., REES S.B., MERRILL J.P., FINLAND M. — Persistence of Antibiotics in Blood of Patients with Acute Renal Failure. I Tetracycline and Chlortetracycline. J.Clin. Invest. 38:1487/1959

MAHER and SCHREINER — The Dialysis of Poisons and Drugs.

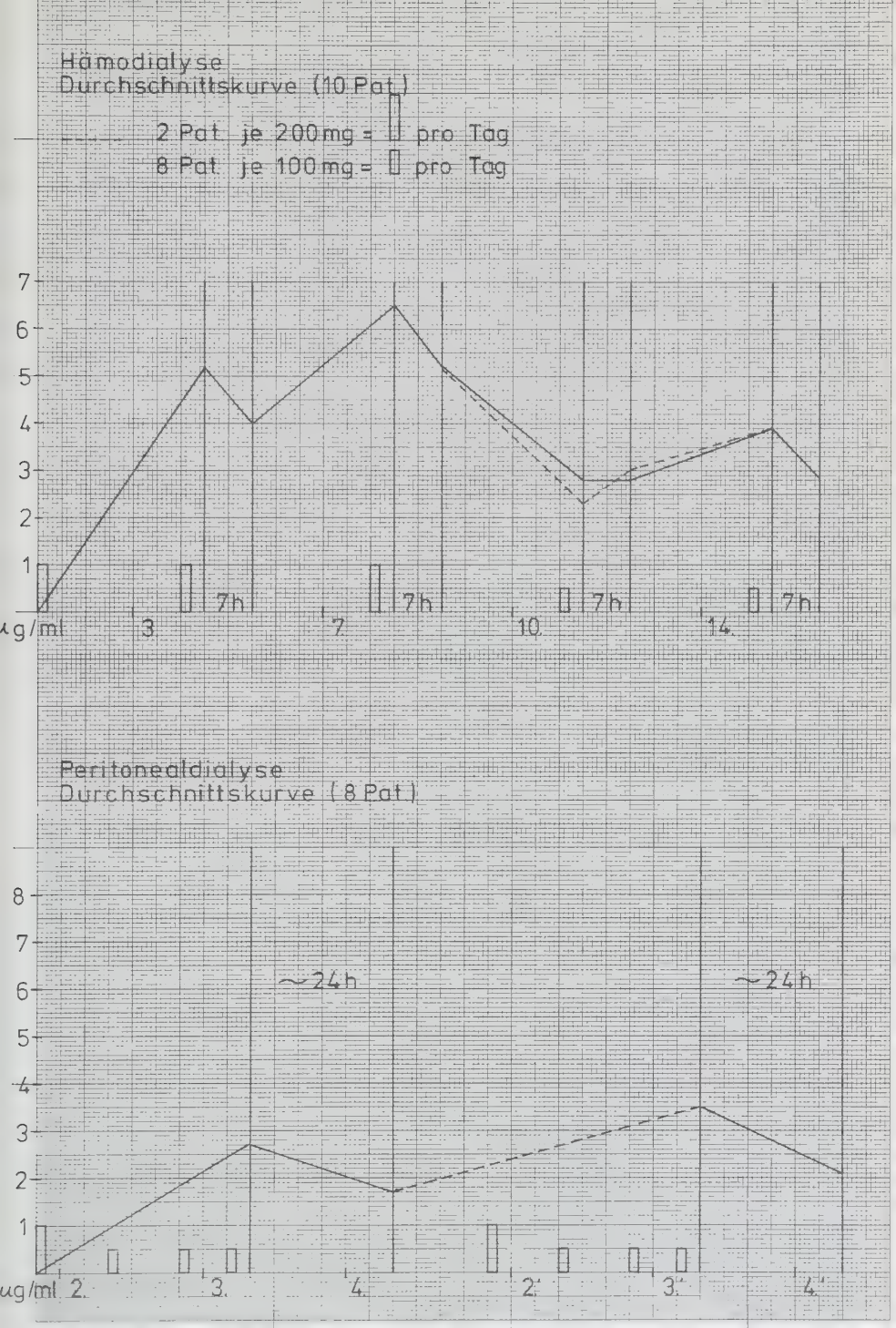
NOBLE J.F., KANEGIS L.A. and HALLESY D.W. — Short-Term Toxicity and Observations on Certain Aspects of the Pharmacology of a Unique Tetracycline - Minocycline Toxicology and Applied Pharmacology Volume 11, Number 1, July 1967

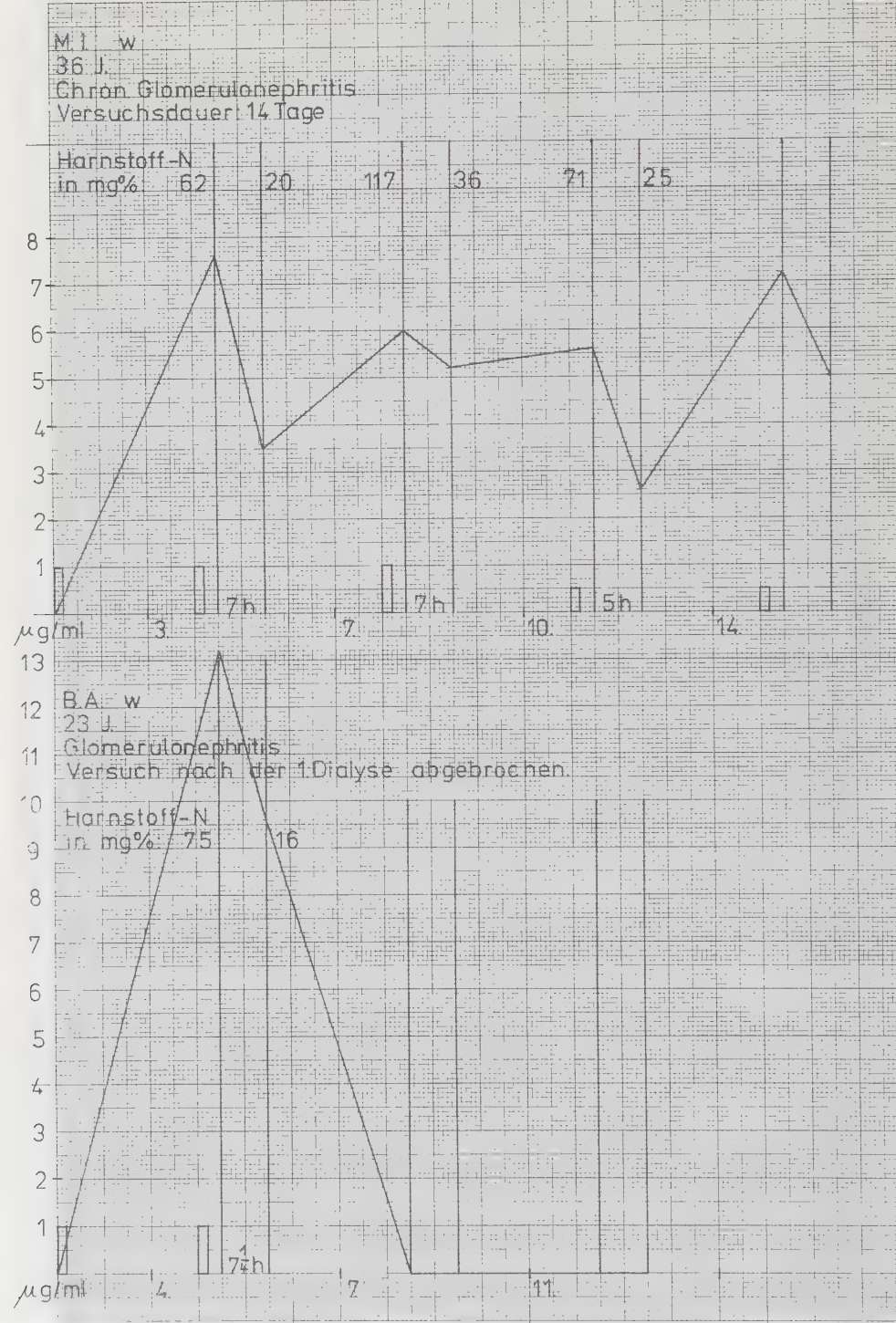
REDIN G.S. — Antibacterial Activity of a Unique Tetracycline (Minocycline) in Mice. Antimicrobial Agents and Therapy-1966

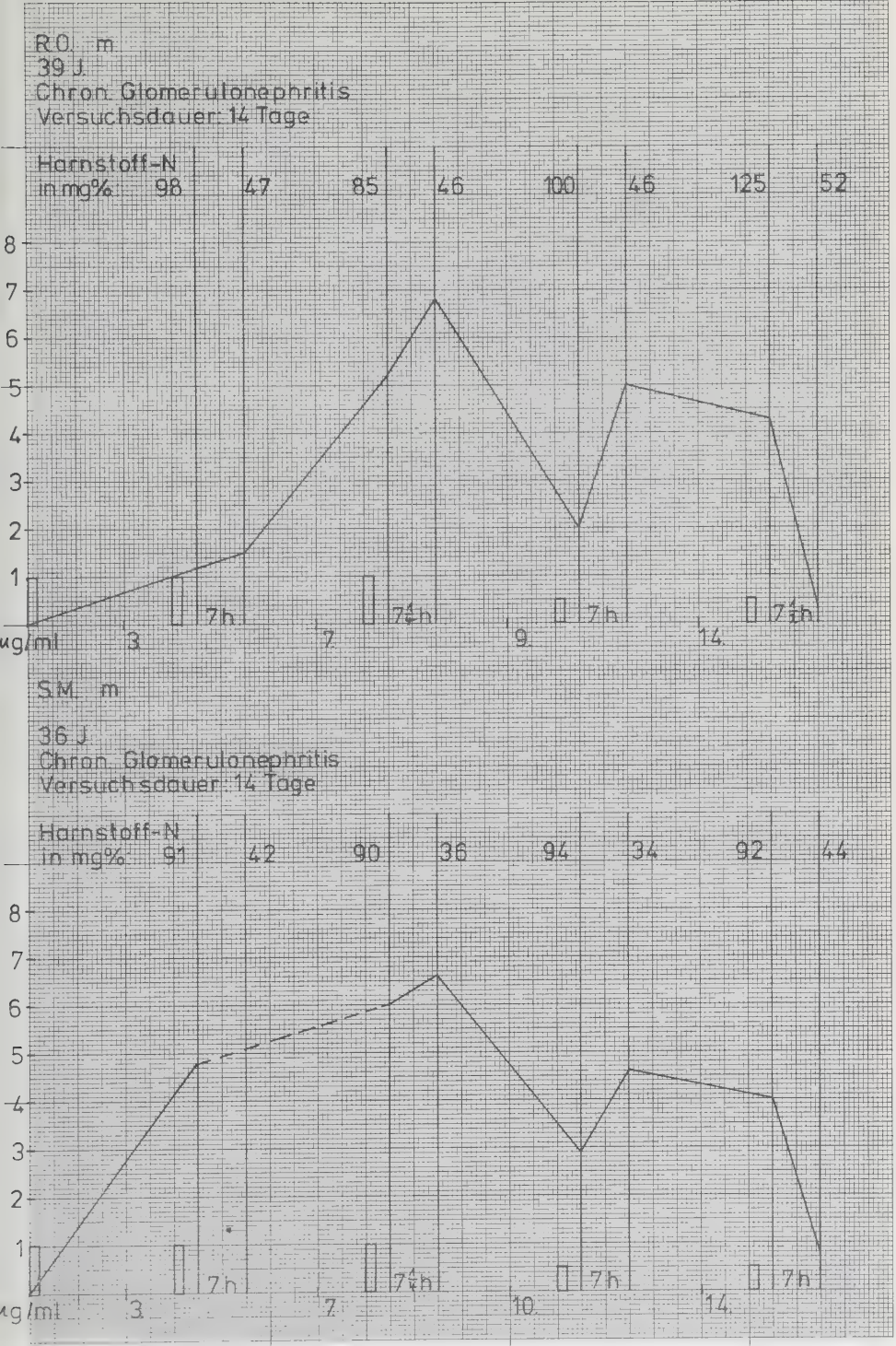
REUBI und MÜNGER — Renale und extrarenale Ausscheidung von N-pyrrolidino-methyltetracyclin (Reverin) bei Patienten mit normaler und eingeschränkter Nierenfunktion. 1967

SCHELER F. — Peritonealdialyse
Symposion in Kassel 1967
Voraussetzungen, Indikation und Technik mit Beiträgen über die Möglichkeit und Grenzen der konservativen Behandlung der Niereninsuffizienz.
Vortrag 19/ D.HÖFFLER u. A.OPITZ: Antibiotikatherapie bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz unter besonderer Berücksichtigung der Peritonealdialyse.

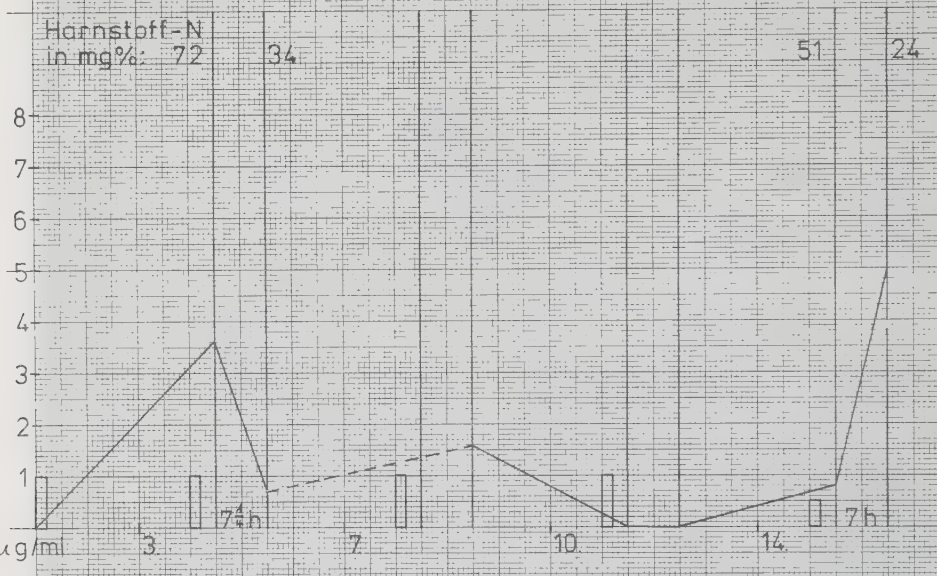
WALTER und HEILMEYER — Antibiotikafibel
3. Auflage, Georg Thieme Verlag Stuttgart


Hämodialyse
Durchschnittskurve (10 Pat.)
2 Pat. je 200mg = pro Tag
8 Pat. je 100mg = pro Tag
7
6
5
4
3
2
1
µg/ml
7h
7h
7h
7h
3.
7.
10.
14.
Peritonealdialyse
Durchschnittskurve (8 Pat.)
8
7
6
5
4
3
2
1
µg/ml
~24h
~24h
2.
3.
4.
2'
3'
4'

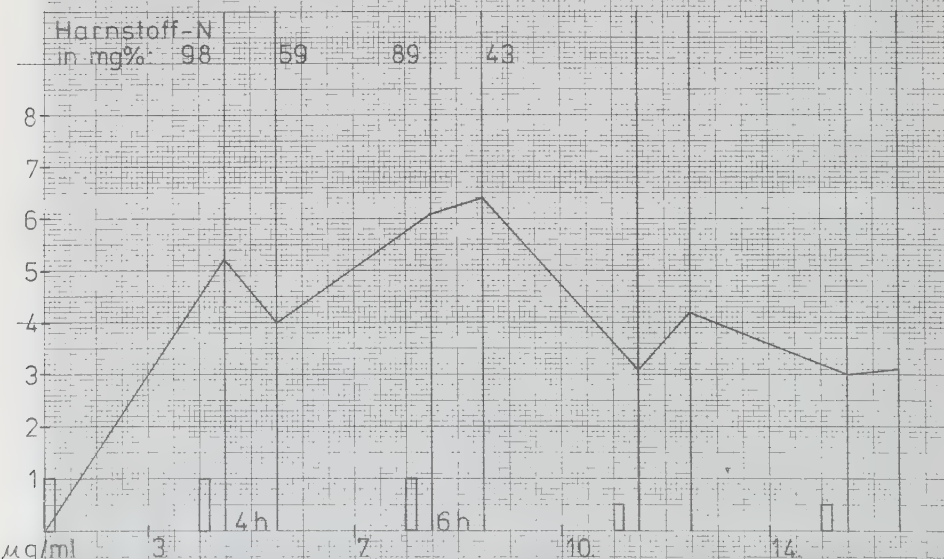

M. I. w
36 J.
Chron. Glomerulonephritis
Versuchsdauer 14 Tage
Harnstoff-N
in mg% 62 20 117 36 71 25
8
7
6
5
4
3
2
1
7h
7h
5h
µg/ml
3.
7.
10.
14.
B.A. w
23 J.
Glomerulonephritis
Versuch nach der 1. Dialyse abgebrochen.
Harnstoff-N
in mg% 75 16
13
12
11
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
7¼h
µg/ml
4.
7.
11.

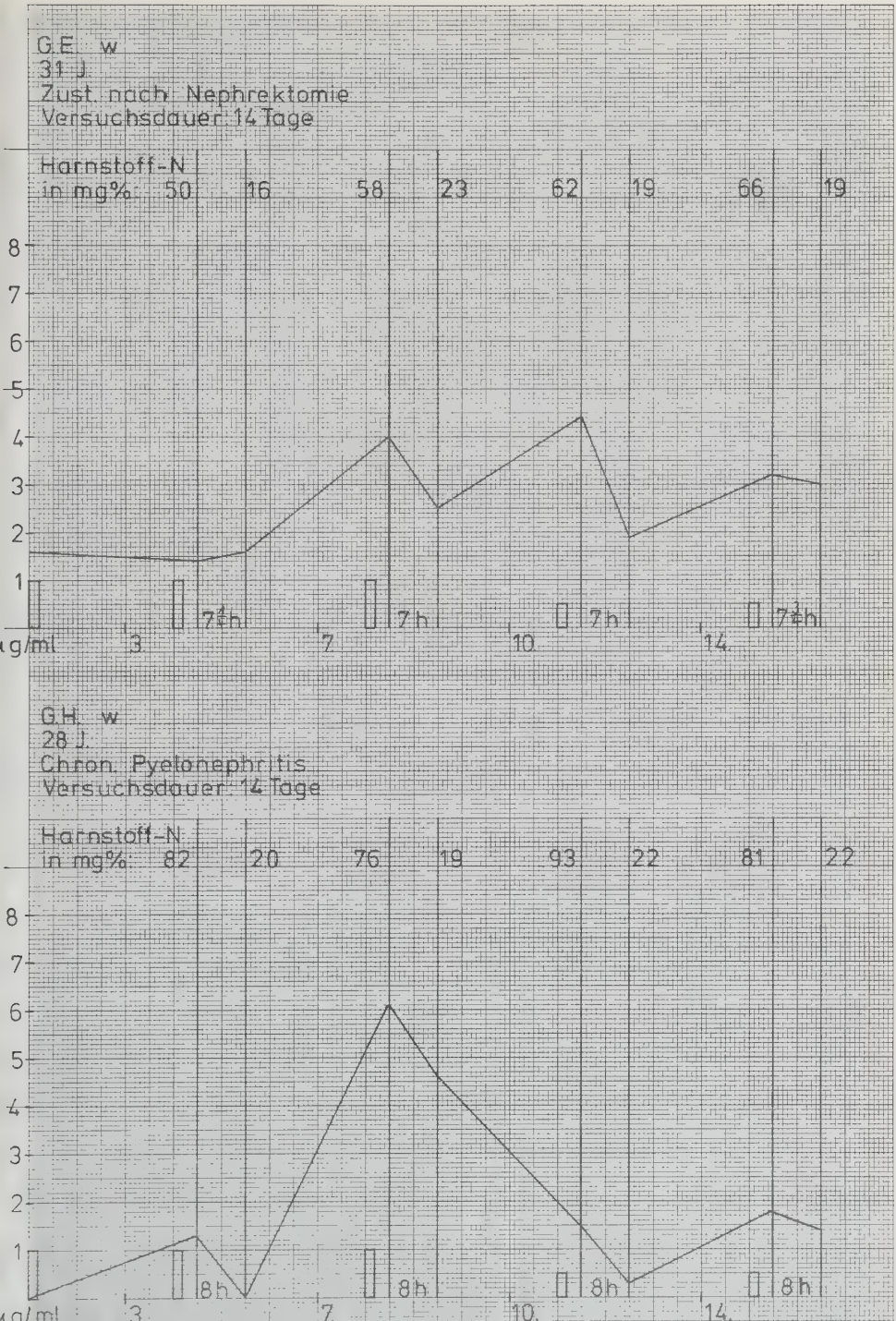

R.O. m
39 J.
Chron. Glomerulonephritis
Versuchsdauer: 14 Tage
Harnstoff-N
in mg%
98
47
85
46
100
46
125
52
8
7
6
5
4
3
2
1
7h
7½h
7h
7½h
ug/ml
3
7
9
14
S.M. m
36 J.
Chron. Glomerulonephritis
Versuchsdauer: 14 Tage
Harnstoff-N
in mg%
91
42
90
36
94
34
92
44
8
7
6
5
4
3
2
1
7h
7½h
7h
7h
ug/ml
3
7
10
14

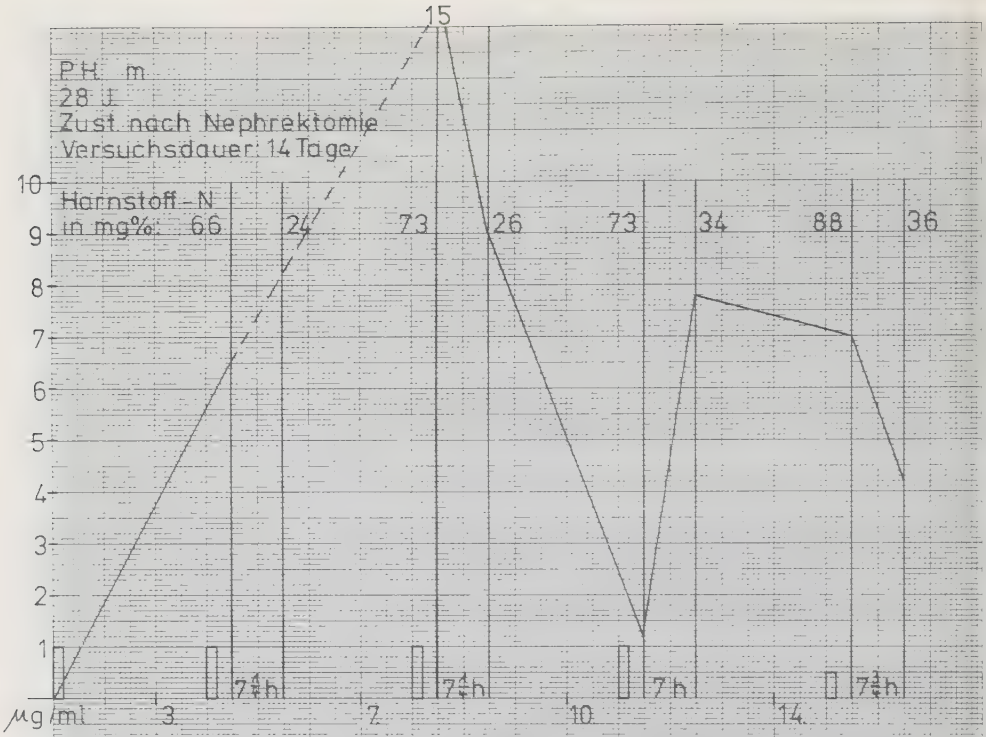
S.F. m
22 J.
Zust. nach Nephrektomie
Versuchsdauer: 14 Tage

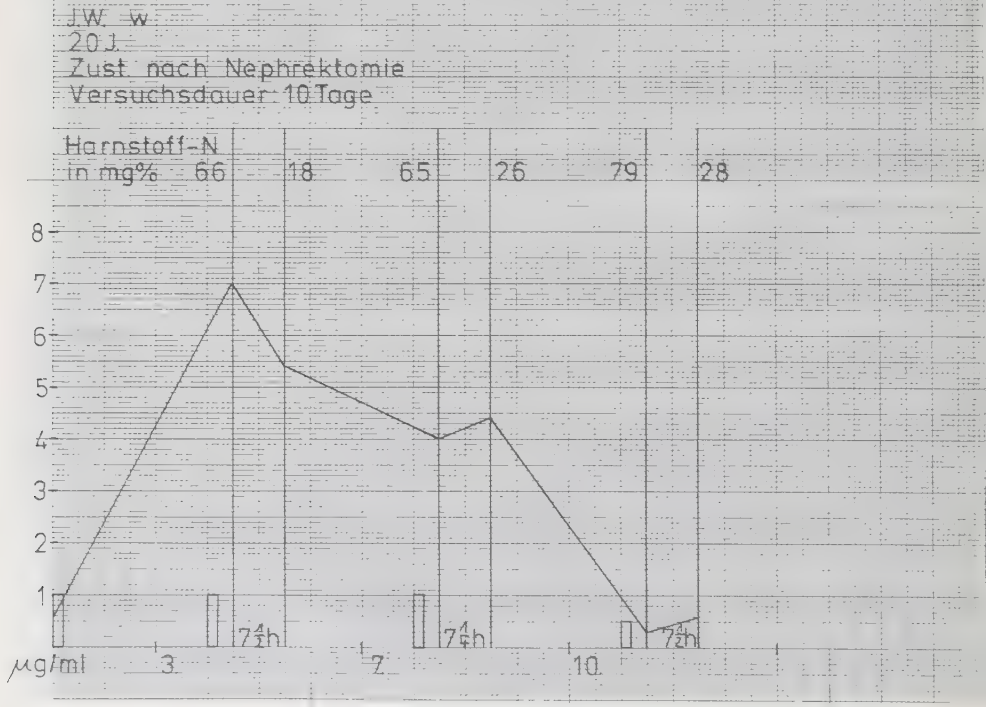


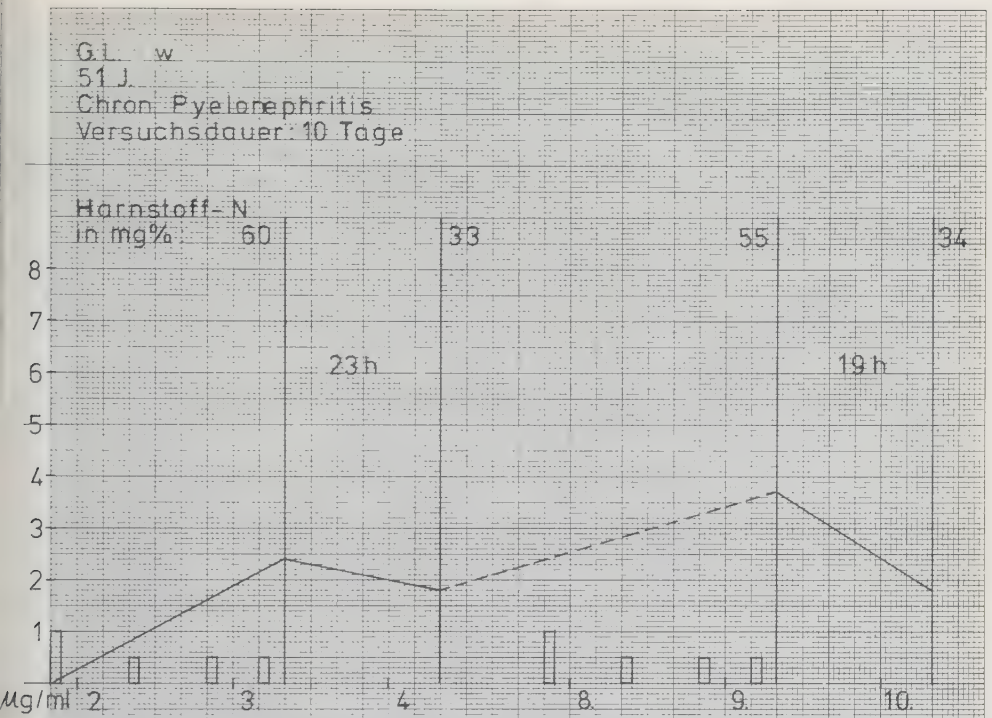
K.R. m
36 J.
Chron. Glomerulonephritis
Versuchsdauer: 14 Tage

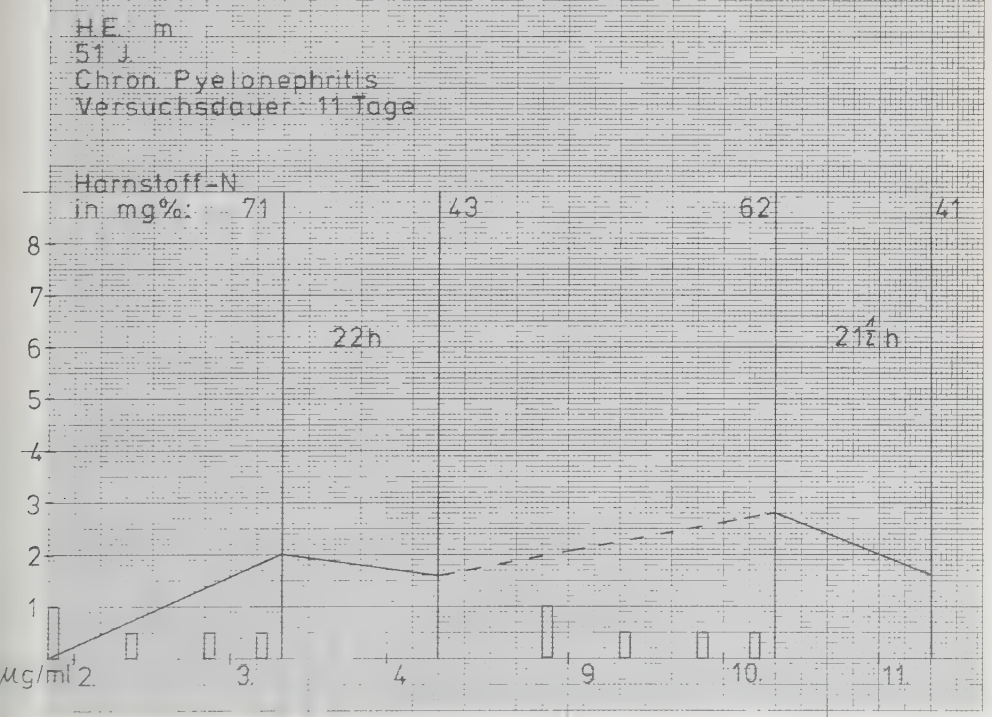



G.E. w
31 J.
Zust. nach Nephrektomie
Versuchsdauer: 14 Tage
Harnstoff-N
in mg%: 50 16 58 23 62 19 66 19
8
7
6
5
4
3
2
1
7½h
7 h
7 h
7½h
g/ml
3
7
10
14
G.H. w
28 J.
Chron. Pyelonephritis
Versuchsdauer: 14 Tage
Harnstoff-N
in mg%: 82 20 76 19 93 22 81 22
8
7
6
5
4
3
2
1
8h
8h
8h
8h
g/ml
3
7
10
14

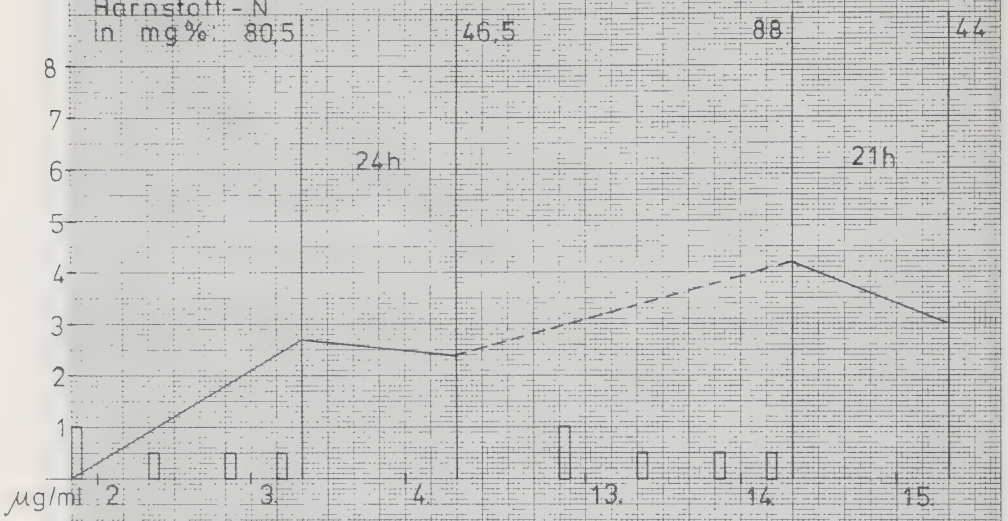

P.H. m
28 J.
Zust. nach Nephrektomie
Versuchsdauer: 14 Tage
Harnstoff-N
in mg%: 66 24 73 26 73 34 88 36
15
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
7¾h
7¼h
7h
7¾h
µg/ml
3
7
10
14


J.W. w
20 J.
Zust. nach Nephrektomie
Versuchsdauer: 10 Tage
Harnstoff-N
in mg% 66 18 65 26 79 28
8
7
6
5
4
3
2
1
7½h
7¼h
7½h
µg/ml
3
7
10

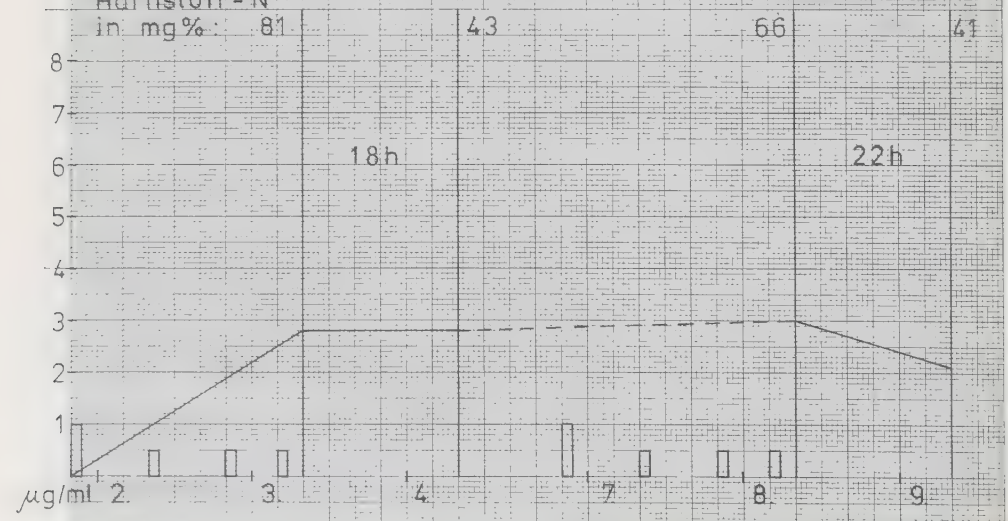

G.L. w
51 J.
Chron. Pyelonephritis
Versuchsdauer: 10 Tage
Harnstoff-N
in mg%: 60 33 55 34
23 h
19 h
µg/ml
2. 3. 4. 8. 9. 10.

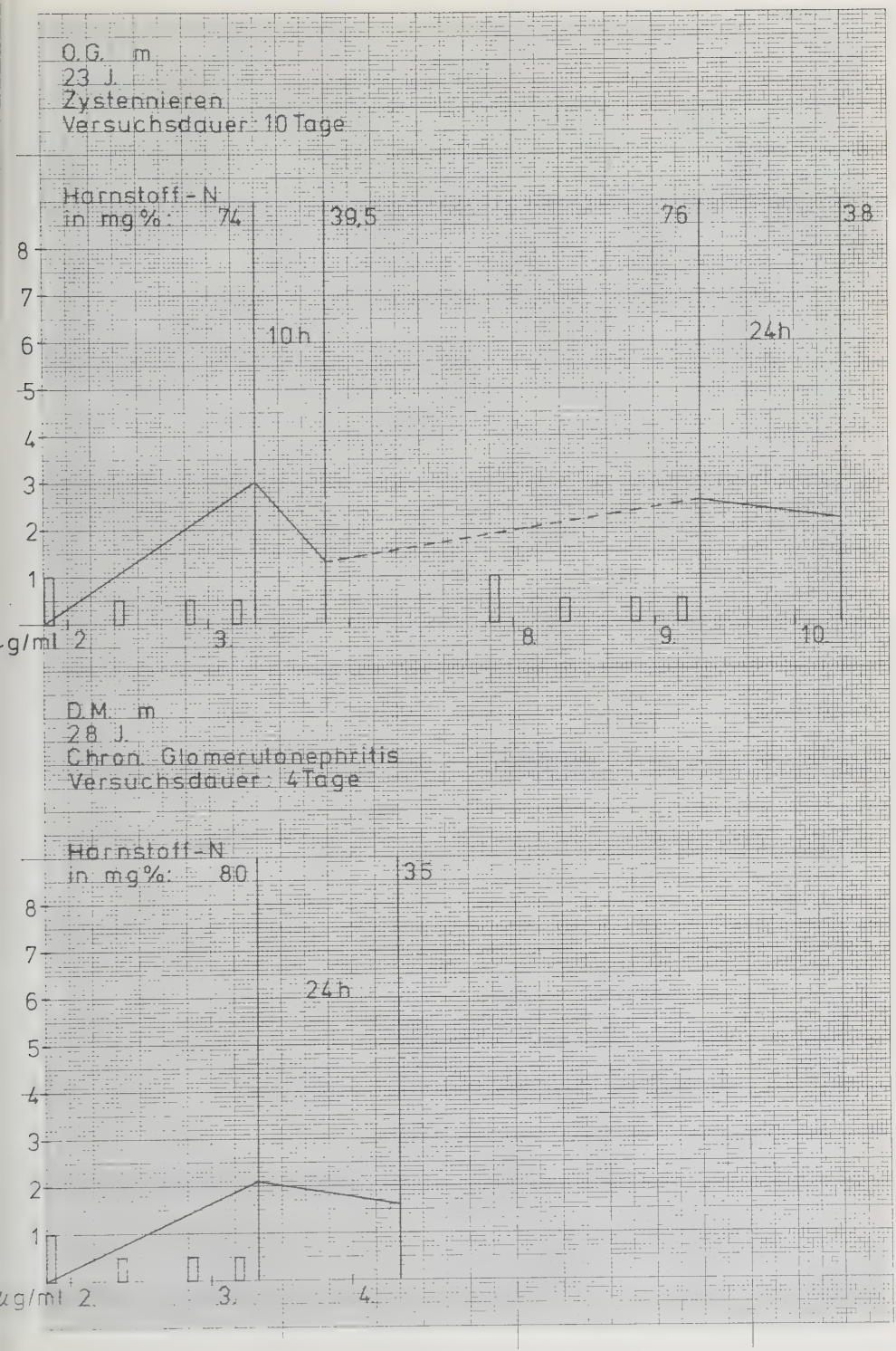

H.E. m
51 J.
Chron. Pyelonephritis
Versuchsdauer: 11 Tage
Harnstoff-N
in mg%: 71 43 62 41
22 h
21½ h
µg/ml
2. 3. 4. 9. 10. 11.

H.G. m
60 J.
Akute Niereninsuffizienz
Versuchsdauer: 15 Tage

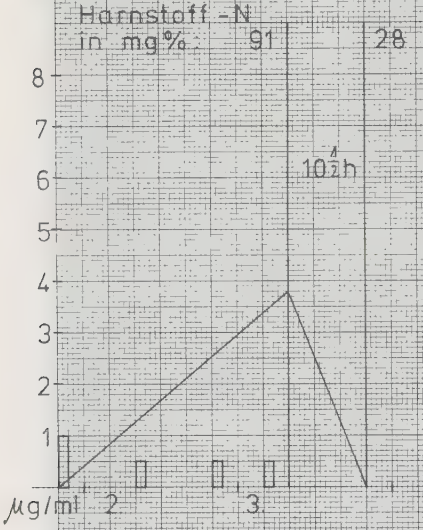


E.E. w
29 J.
Chron. Glomerulonephritis
Versuchsdauer: 9 Tage

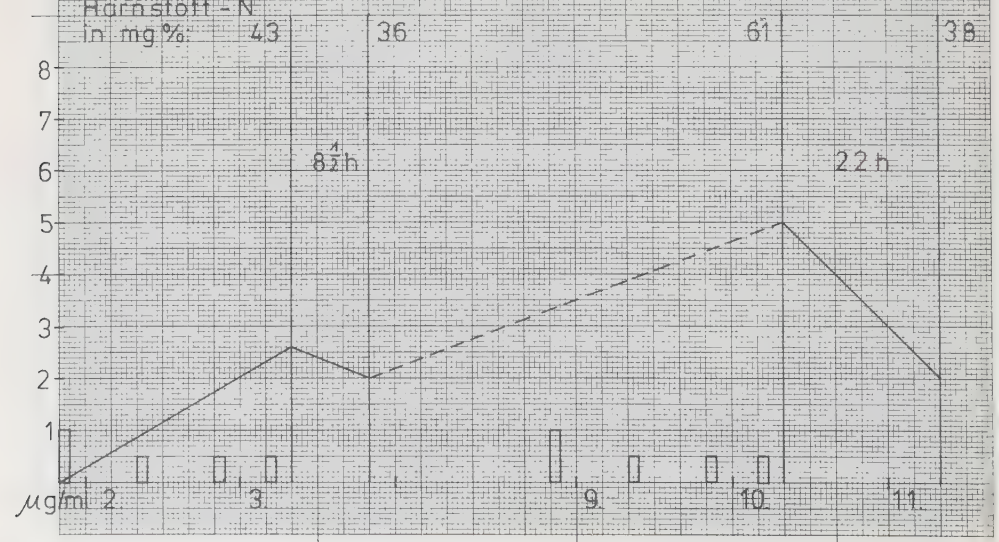



O.G. m
23 J.
Zystennieren
Versuchsdauer: 10 Tage
Harnstoff-N
in mg%: 74
39,5
76
38
10h
24h
8
7
6
5
4
3
2
1
g/ml
2
3
8
9
10
D.M. m
28 J.
Chron. Glomerulonephritis
Versuchsdauer: 4 Tage
Harnstoff-N
in mg%: 80
35
24h
8
7
6
5
4
3
2
1
µg/ml
2
3
4

W.E. w
31 J.
Abstoßungskrise nach Nierentransplantation
Versuchsdauer: 3 Tage



B.G. m
25 J.
Abstoßungskrise nach Nierentransplantation
Versuchsdauer: 11 Tage



Lebenslauf

Am 3.3.1944 wurde ich als Sohn des Konditors Rudolf Felkel und seiner Frau Emma, geb. Klein, in Brünn CSSR geboren.
1946 kam ich mit meiner Mutter und meiner Schwester - mein Vater war im 2. Weltkrieg gefallen - nach Waltenhausen, Kreis Krumbach.
Hier besuchte ich von 1950-54 die Volksschule, anschließend in Krumbach bis zum Abitur 1963 die Oberrealschule. Danach studierte ich an der Universität München Zahnmedizin und legte 1970 das Staatsexamen ab. Seit Oktober des gleichen Jahres bin ich als Assistent an der chirurgisch-klinischen Abteilung der Klinik für Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten der Universität München tätig.

München, Dezember 1971